

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/039122 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/009178

(22) Internationales Anmeldedatum:

21. September 2006 (21.09.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 047 561.2 4. Oktober 2005 (04.10.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BENKE, Klaus**
[DE/DE]; Malteserweg 16, 51465 Bergisch Gladbach
(DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE**
AG; Law And Patents, Patents and Licensing, 51368
Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SOLID ORALLY ADMINISTERABLE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS WITH RAPID ACTIVE PRINCIPLE RELEASE

(54) Bezeichnung: FESTE, ORAL APPLIZIERBARE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORMEN MIT SCHNELLER WIRKSTOFFFREISETZUNG

(57) Abstract: The invention concerns solid orally administerable 5-chlorine pharmaceutical dosage forms with rapid active principle release 5-chlorine-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophene carboxamide, which are in amorphous form and/or contain thermodynamically metastable crystal modification and have a rapid active principle release, and to methods for the production thereof, their use as medicaments, their use for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of diseases as well as to their use for producing a medicament for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft feste, oral applizierbare, 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltende pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

WO 2007/039122 A2

Feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung

Die vorliegende Erfindung betrifft feste, oral applizierbare, 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholiny)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltende pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholiny)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung verschiedener thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO-A 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Wenn im Folgenden vom Wirkstoff (I) die Rede ist, so sind dabei alle Kristallmodifikationen und die amorphe Form von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholiny)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) sowie die jeweiligen Hydrate, Solvate und Co-Kristallisate mit umfasst.

Bei der Formulierungsentwicklung sind die physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften des Wirkstoffes (I) zu berücksichtigen, beispielsweise die relativ geringe Wasserlöslichkeit (ca. 7 mg/L; 25°C) und der relativ hohe Schmelzpunkt von ca. 230°C des Wirkstoffes (I) in der Kristallmodifikation, in der der Wirkstoff (I) bei der Herstellung nach dem in WO 01/47919 (*Chem. Abstr.* 2001, 135, 92625) unter Beispiel 44 beschriebenen Weg erhalten wird und die im Folgenden als Kristallmodifikation I bezeichnet wird.

In WO 2005/060940 sind pharmazeutische Darreichungsformen beschrieben, die den Wirkstoff (I) in hydrophylisierter Form enthalten. Bevorzugt sind dabei schnell freisetzende Tabletten, die gemäß USP (United States Pharmacopeia)-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) einen Q-Wert (30 Minuten) von 75 % besitzen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Darreichungsformen, die Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder in Form thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikationen enthalten, eine verbesserte Bioverfügbarkeit aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung, enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-

oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I), dadurch gekennzeichnet, dass sie Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthalten und dass 80 % des Wirkstoffes (I) über einen Zeitraum von maximal 2 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle; 75 UpM) freigesetzt werden. Die weiteren Bedingungen dieser in vitro Freisetzungsforschungen gemäß USP-Freisetzungsmethode sind im experimentellen Teil beschrieben (sink-Bedingungen). Die freizusetzende Menge von 80 % des Wirkstoffes (I) bezieht sich auf die in der Darreichungsform enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I).

Bevorzugt sind feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung, enthaltend 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I), dadurch gekennzeichnet, dass sie Wirkstoff (I) in amorpher Form enthalten und dass 80 % des Wirkstoffes (I) über einen Zeitraum von maximal 2 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle; 75 UpM) freigesetzt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von maximal 1 Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle; 75 UpM) freigesetzt.

Der Wirkstoff (I) kann in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen teilweise oder vollständig in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthalten sein. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder in Form metastabiler Kristallmodifikationen in einer Menge, bezogen auf die enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %.

Bevorzugt kann der Wirkstoff (I) in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen teilweise oder vollständig in amorpher Form enthalten sein. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form in einer Menge, bezogen auf die enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch das teilweise oder vollständige Vorliegen des Wirkstoffes (I) in amorpher Form und/oder in Form einer oder mehrerer thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikationen neben einer schnellen Freisetzungsrage auch die Wirkstofflöslichkeit erhöht. Auch in dieser Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder in Form metastabiler Kristallmodifikationen vorzugsweise in einer Menge, bezogen auf die enthaltene

Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %. Die Wirkstofflöslichkeitserhöhung oder „Übersättigung“ wird in vitro Freisetzungsversuchen demonstriert: Unter dem Begriff „Übersättigung“ wird in diesem Zusammenhang verstanden, dass die erfindungsgemäßen Formulierungen im Vergleich zu kristallinem, mikronisierten Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I unter den im experimentellen Teil definierten in vitro Freisetzungsbedingungen unter non-sink-Bedingungen bei einer Dosis von 20 mg Wirkstoff (I) nach einer Stunde mindestens eine um den Faktor 1.5 höhere Wirkstofffreisetzung aufweisen. In dieser Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in einer Gesamtmenge von 20 mg und setzen eine im Vergleich zu 20 mg mikronisiertem kristallinen Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I mindestens um den Faktor 1.5 höhere Menge an Wirkstoff (I) in einem Zeitraum von einer Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) frei. Wenn beispielsweise der mikronisierte Wirkstoff (I) unter diesen Bedingungen nach einer Stunde eine Freisetzung von 40 % (8 mg) aufweist, so zeigen die erfindungsgemäßen Formulierungen Freisetzungswerte von mindestens 60 % (12 mg). Der mikronisierte Wirkstoff (I) weist dabei eine mittlere Partikelgröße X_{50} -Wert (50%-Anteil) von 1 bis 8 μm sowie einen X_{90} -Wert (90%-Anteil) von weniger als 20 μm auf.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch das teilweise oder vollständige Vorliegen des Wirkstoffes (I) in amorpher Form neben einer schnellen Freisetzungsrates auch die Wirkstofflöslichkeit erhöht. Auch in dieser Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form vorzugsweise in einer Menge, bezogen auf die enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %. Die Wirkstofflöslichkeitserhöhung oder „Übersättigung“ wird in in vitro Freisetzungsversuchen demonstriert: Unter dem Begriff „Übersättigung“ wird in diesem Zusammenhang verstanden, dass die erfindungsgemäßen Formulierungen im Vergleich zu kristallinem, mikronisierten Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I unter den im experimentellen Teil definierten in vitro Freisetzungsbedingungen unter non-sink-Bedingungen bei einer Dosis von 20 mg Wirkstoff (I) nach einer Stunde mindestens eine um den Faktor 1.5 höhere Wirkstofffreisetzung aufweisen. In dieser Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in einer Gesamtmenge von 20 mg und setzen eine im Vergleich zu 20 mg mikronisiertem kristallinen Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I mindestens um den Faktor 1.5 höhere Menge an Wirkstoff (I) in einem Zeitraum von einer Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) frei. Wenn beispielsweise der mikronisierte Wirkstoff (I) unter diesen Bedingungen nach einer Stunde eine Freisetzung von 40 % (8 mg) aufweist, so zeigen die erfindungsgemäßen Formulierungen Freisetzungswerte von mindestens 60 % (12 mg). Der mikronisierte Wirkstoff (I) weist dabei eine mittlere

Partikelgröße X_{50} -Wert (50%-Anteil) von 1 bis 8 μm sowie einen X_{90} -Wert (90%-Anteil) von weniger als 20 μm auf.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen können alle Kristallmodifikationen und die amorphe Form von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpho-
5 liny)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) sowie die jeweiligen Hydrate, Solvate und Co-Kristallisate eingesetzt werden.

Zur Amorphisierung von Wirkstoffen und zur Erzeugung thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikationen bzw. zur Stabilisierung dieser Wirkstoffformen in Formulierungen sind verschiedene pharmazeutisch geeignete Herstellmethoden möglich. Häufig werden die Lösemethode, das
10 Schmelzverfahren oder eine Kombination dieser beiden Verfahren eingesetzt [Chiou, W.L.; Riegelman, S., „Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems“, Journal of Pharmaceutical Sciences 60 (1971), 1281-1302; Ford, J. L., „The Current Status of Solid Dispersions“, Pharm. Acta Helv. 61 (1986), 69-88; Rasenack, N., „Poorly Water-soluble Drugs for Oral Delivery – A Challenge for Pharmaceutical Development, Part III: Drug delivery systems containing the
15 drug molecularly dispersed / Aspects on in vitro and in vivo characterization“, Pharmazeutische Industrie 67, Nr. 5 (2005), 583-591].

Für den kristallinen Wirkstoff (I) in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I ist die Lösemethode, bei der ein Wirkstoff und gegebenenfalls eingesetzte Hilfsstoff(e) wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidon gelöst und dann weiterverarbeitet werden, weniger gut geeignet, da
20 dieser nur eine begrenzte Löslichkeit in pharmazeutisch geeigneten organischen Lösemitteln wie beispielsweise Aceton oder Ethanol aufweist und deshalb unverhältnismäßig große Lösemittelmengen verwendet werden müssen. Eine Ausnahme bildet reine Essigsäure als geeignetes Lösemittel für den kristallinen Wirkstoff (I) – ein geeignetes Herstellverfahren ist im experimentellen Teil beschrieben.

25 Der Wirkstoff (I) liegt in der nach dem Löseverfahren vorliegenden Mischung erfindungsgemäß vorzugsweise in einer Konzentration von 0.1 bis 30 %, besonders bevorzugt von 0.1 bis 20 %, insbesondere von 5 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse der gelösten Komponenten, vor.

Die erfindungsgemäß bevorzugte Methode zur Amorphisierung des Wirkstoffes (I) und zur Erzeugung thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikationen bzw. zur Stabilisierung des amorphen
30 Zustandes des Wirkstoffes (I) in den pharmazeutischen Zubereitungen ist das Schmelzverfahren, bei der ein Wirkstoff zusammen mit oder in einem oder mehreren geeigneten Hilfsstoffen geschmolzen wird.

Für das Schmelzverfahren geeignete Hilfsstoffe sind beispielsweise Harnstoff, Citronensäure, Stearinsäure, Zucker, Zuckeralkohole wie beispielsweise Mannitol oder Xylitol und hydrophile Polymere wie beispielsweise Polyethylenglykole (PEG), Polyethylenoxide, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymere und Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Hydroxypropylcellulose (HPC), gesättigte polyglykolisierte Glyceride (Gelucire, Gattefosse) oder Gemische dieser Hilfsstoffe. Bevorzugte Hilfsstoffe sind Polyethylenglykole, Gemische von Polyethylenglykolen und Gemische von einem oder mehreren Polyethylenglykolen mit einem oder mehreren anderen geeigneten Hilfsstoffen, besonders bevorzugt Polyethylenglykole und Gemische von Polyethylenglykolen, insbesondere Polyethylenglykole. Der Wirkstoff (I) wird dem geschmolzenen Hilfsstoff bzw. Hilfsstoffgemisch zugegeben und die Temperatur so weit erhöht, bis eine klare Schmelze vorliegt oder der Wirkstoff (I) und der/die Hilfsstoff(e) werden zunächst gemischt und anschließend geschmolzen. Nach dem Aufschmelzen wird abgekühlt und anschließend zerkleinert, so dass vorzugsweise ein Pulver oder Granulat vorliegt, das man auch als „feste Lösung“ bezeichnen kann. Alternativ kann die Schmelze nach Zerkleinerung beispielsweise auch in Kapseln oder als Sachet abgefüllt werden, gegebenenfalls nach Zumischung geeigneter pharmazeutischer Hilfsstoffe. Durch Wahl einer geeigneten Rezeptur und geeigneter Herstellparameter ist bei diesem Schmelzverfahren sicherzustellen, dass der Wirkstoffabbau während des Schmelzprozesses pharmazeutisch akzeptable Grenzen nicht überschreitet. Dies ist bei einem Schmelzpunkt von ca. 230°C des Wirkstoffes (I) in der Kristallmodifikation I eine schwierige Aufgabe, da in diesem hohen Temperaturbereich in der Regel signifikante Zersetzungsraten des Wirkstoffes und/oder der Hilfsstoffe zu erwarten sind.

Der Wirkstoff (I) liegt in der nach dem Schmelzvorgang vorliegenden Mischung erfindungsgemäß vorzugsweise in einer Konzentration von 0.1 bis 30 %, besonders bevorzugt von 0.1 bis 20 %, insbesondere von 5 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Schmelze, vor.

Besonders bevorzugt zur Herstellung von Wirkstoff (I) in amorpher Form bzw. metastabilen Kristallmodifikationen enthaltenden pharmazeutischen Darreichungsformen ist das Schmelzextrusionsverfahren [Breitenbach, J., „Melt extrusion: From process to drug delivery technology“, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54 (2002), 107-117; Breitenbach, J., „Feste Lösungen durch Schmelzextrusion – ein integriertes Herstellkonzept“, Pharmazie in unserer Zeit 29 (2000), 46-49].

Auch bei diesem Herstellverfahren ist durch Wahl einer geeigneten Rezeptur und geeigneter Herstellparameter sicherzustellen, dass der Wirkstoffabbau pharmazeutisch akzeptable Grenzen nicht überschreitet.

Das Schmelzextrusionsverfahren zur Herstellung des Wirkstoffes (I) in amorpher Form bzw. in Form metastabiler Kristallmodifikationen wird bevorzugt in Gegenwart eines Polymers wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyethylenglykol, Polymethacrylat, Polymethylmethacrylat, Polyethylenoxid, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymere, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate oder eines Celluloseethers wie beispielsweise Hydroxypropylcellulose (HPC) oder von Gemischen verschiedener Polymere durchgeführt. Bevorzugt ist als Polymer dabei Hydroxypropylcellulose (HPC), Polyvinylpyrrolidon (PVP) oder ein Gemisch von HPC und PVP. Besonders bevorzugt ist Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP).

Der Polymer-Anteil im Schmelzextrudat beträgt erfindungsgemäß vorzugsweise mindestens 40 % der Gesamtmasse des Schmelzextrudates.

Der Wirkstoff (I) liegt im Schmelzextrudat erfindungsgemäß vorzugsweise in einer Konzentration von 0.1 bis 20 %, insbesondere von 5 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse des Schmelzextrudates, vor.

Beim Schmelzextrusionsverfahren zur Herstellung und oder Stabilisierung des Wirkstoffes (I) in amorpher Form hat es sich als vorteilhaft erwiesen, einen oder mehrere pharmazeutisch geeignete Stoffe zur Reduzierung des Wirkstoffschmelzpunktes bzw. als Weichmacher des Polymers zuzusetzen, um die Verarbeitung zu erleichtern und den während des Extrusionsprozesses erfolgenden Wirkstoffabbau zu verringern.

Vorzugsweise werden diese pharmazeutisch geeigneten Stoffe erfindungsgemäß in einer Konzentration von 0.2 bis 40 %, bezogen auf die Gesamtmasse des Schmelzextrudates zugesetzt.

Dafür geeignet sind beispielsweise Harnstoff, Polymere wie Polyethylenglykol, Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate, Polyethylenoxid, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymere, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere, gesättigte polyglykolisierte Glyceride (Gelucire, Gattefosse) oder Zuckeralkohole wie beispielsweise Erythritol, Maltitol, Mannitol, Sorbitol und Xylitol. Bevorzugt werden Zuckeralkohole eingesetzt. Durch Wahl geeigneter Herstellparameter ist dabei sicherzustellen, dass der Wirkstoff (I) möglichst vollständig in den amorphen oder thermodynamisch metastabilen Zustand überführt wird, um die Wirkstofflöslichkeit zu erhöhen.

Das beispielsweise durch die Lösemethode, das Schmelz- oder das Schmelzextrusionsverfahren gewonnene, Wirkstoff (I) in amorpher Form bzw. metastabilen Kristallmodifikation(en) enthaltende Produkt kann unterschiedlich weiterverarbeitet werden:

Es kann beispielsweise zerkleinert werden und als Pulver oder Granulat verabreicht werden, gegebenenfalls nach Abfüllung als Sachet oder in Kapseln. Dabei können übliche pharmazeutische Hilfsstoffe zugesetzt werden wie beispielsweise Füllstoffe, Fließregulierungsmittel, Adsorbentien, Netzmittel, Aromen und Farbstoffe.

- 5 Weiterhin kann das den Wirkstoff (I) in amorpher Form bzw. metastabilen Kristallmodifikationen enthaltende Produkt zu Tablettenformulierungen weiterverarbeitet werden. Dazu kann es geschnitten, gemahlen und mit üblichen Tablettierhilfsstoffen wie Füllstoffen und Trockenbindemitteln (beispielsweise Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose, verkieselte mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Magnesiumtrisilikat, Mannitol,
- 10 Maltitol, Sorbitol, Xylitol, Laktose, Dextrose, Maltose, Saccharose, Glucose, Fructose oder Maltodextrine), Zerfallsförderern/Sprengmittel (beispielsweise Carboxymethylcellulose, Croscarmellose (quervernetzte Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC (niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxy-methylstärke, Natriumglykolat der Kartoffelstärke, partiell hydrolisierte Stärke, Weizenstärke, Maisstärke,
- 15 Reisstärke oder Kartoffelstärke), Schmier-, Gleit-, und Fließregulierungsmitteln wie Fumarsäure, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Natriumstearyl-fumarat, höhermolekulare Fettalkohole, Polyethylenglykole, Stärke (Weizen-, Reis-, Mais- oder Kartoffelstärke), Talkum, hochdisperses (kolloidales) Siliciumdioxid, Magnesiumoxid, Magnesiumcarbonat oder Calciumsilikat, Adsorbentien, Aromen und Farbstoffen gemischt, zu Tabletten verpresst und diese
- 20 gegebenenfalls anschließend noch lackiert werden. Geeignete Materialien für einen Lichtschutz- und/oder Farblack sind beispielsweise Polymere wie Polyvinylalkohol, Hydroxypropylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose, gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten Weichmachern wie beispielsweise Polyethylenglykol oder Polypropylenglykol und Pigmenten wie beispielsweise Titandioxid oder Eisenoxiden. Bei den Tabletten handelt es sich vorzugsweise um
- 25 schnell zerfallende Tabletten mit einer Zerfallszeit von maximal 30 Minuten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Tablettenformulierung, wobei mit Hilfe der Lösemethode, vorzugsweise mit Hilfe des Schmelzverfahrens, ganz besonders bevorzugt mit Hilfe der Schmelzextrusion ein Wirkstoff (I) in amorpher Form bzw. metastabiler Kristallmodifikation enthaltende feste Lösung bzw. Extrudat

30 hergestellt wird, welche(s) dann gemahlen, mit weiteren dem Fachmann bekannten pharmazeutischen Hilfsstoffen gemischt und in Kapseln oder als Sachet abgefüllt werden oder mit weiteren dem Fachmann bekannten Tablettierhilfsmitteln (s.o.) gemischt und anschließend vorzugsweise mittels Direkttablettierung zu Tabletten verpresst wird, die abschließend mit einem Lack überzogen werden können. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterhin kann das durch Schmelzverfahren gewonnene, Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder metastabiler Kristallmodifikation enthaltende Produkt in Form multipartikulärer Darreichungsformen hergestellt werden. Unter dem Begriff „multipartikuläre Darreichungsformen“ werden erfindungsgemäß solche Formulierungen verstanden, die aus mehreren kleinen Partikeln wie
5 beispielsweise sphärischen Granulaten (Pellets) oder Minitabletten bestehen. Der Durchmesser dieser Partikel beträgt in der Regel 0.5 bis 3.0 mm. Die geschnittenen und ausgerundeten Extrudate oder kleinformatischen Tabletten (Mini-Tabletten mit max. 3 mm Durchmesser) können gegebenenfalls lackiert werden und in Kapseln abgefüllt oder als Sachet zubereitet werden. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Weiterverarbeitung zu größeren Tabletten, die nach Kontakt mit
10 Wasser/Magensaft durch schnellen Zerfall die Primärgranulate/-pellets freigeben. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Darreichungsformen, vorzugsweise Kapseln, Sachets oder Tabletten, enthaltend die oben beschriebenen multipartikulären Darreichungsformen.

15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen multipartikulären pharmazeutischen Darreichungsformen, wobei vorzugsweise durch Schmelzextrusion ein Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltendes Extrudat erhalten wird. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch Schneiden dieses Extrudatstranges und gegebenenfalls
20 anschließendes Ausrunden direkt eine pelletförmige multipartikuläre Darreichungsform hergestellt. Die so erhaltenen Pellets können anschließend mit einem Lack überzogen werden und in Kapseln oder als Sachet abgefüllt werden. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße feste, oral applizierbare, Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation(en) enthaltende pharmazeutische Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.
25

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung,
30 enthaltend amorphen und/oder thermodynamisch metastabilen Wirkstoff (I) zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen wie Myocardinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder

aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren, den amorphen und/oder thermodynamisch metastabilen Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen wie Myocardinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von 5-Chlor-N-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren, Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Die Erfindung wird nachstehend durch bevorzugte Ausführungsbeispiele näher erläutert, auf welche sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

Experimenteller Teil

Die in vitro Freisetzungsuntersuchungen werden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) bei einer Temperatur von 37 °C durchgeführt. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers liegt bei 75 UpM (Umdrehungen pro Minute) in 900 mL einer Acetatpufferlösung von pH 4.5, die hergestellt wird aus 29.9 g Natriumacetattrihydrat und 16.6 mL Eisessig in 10 L Wasser.

Die Untersuchungen erfolgen dabei unter sink- oder non-sink-Bedingungen.

Sink-Bedingungen: Die Bestimmung der Wirkstofffreisetzungsrates erfolgt unter sink-Bedingungen. Je nach zu prüfender Wirkstoffdosis kann zur Einstellung der sink-Bedingungen ein Tensid, vorzugsweise Natriumlaurylsulfat eingesetzt werden. Die Löslichkeit des Mediums für den Wirkstoff (I) wird ggf. durch Zusatz von Tensid, vorzugsweise Natriumlaurylsulfat, so eingestellt, dass sie um den Faktor 3 bis 10 höher ist als die Sättigungslöslichkeit der zu prüfenden Wirkstoffdosis.

Non-sink-Bedingungen: Die Untersuchungen zur Überprüfung der Übersättigung (Löslichkeitserhöhung) erfolgen ohne Zusatz eines Tensids und mit einer freizusetzenden Dosis von 20 mg Wirkstoff (I).

Die im Folgenden beschriebenen in vitro Freisetzungsuntersuchungen wurden unter non-sink-Bedingungen durchgeführt, um das Übersättigungsverhalten der Beispielformulierungen zu demonstrieren.

Vergleichsformulierungen:

Zur Verdeutlichung des Übersättigungsverhaltens der Beispielformulierungen 1 bis 6 (s. u.) wurden als Vergleich die in vitro Freisetzen (non-sink-Bedingungen) des mikronisierten kristallinen Wirkstoffes (I) in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I sowie einer schnell freisetzen, durch Wirbelschichtgranulation hergestellten Tablettenformulierung enthaltend mikronisierten kristallinen Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I bestimmt.

Vergleichformulierung 1.1

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) des mikronisierten ($X_{50} = 4 \mu\text{m}$; $X_{90} = 10 \mu\text{m}$) kristallinen Wirkstoffes (I) in der Kristallmodifikation I; Wirkstoffdosis 20 mg:

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	23	34	41	44

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Vergleichsformulierung 1.2

- In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) einer Tablettenformulierung enthaltend 10 mg mikronisierten kristallinen Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I; Wirkstoffdosis 20 mg durch
- 5 Applikation von 2 Tabletten je Vessel:

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	46	50	52	52

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Bei der Tablettenformulierung handelte es sich um die in WO 2005/060940 im experimentellen Teil unter Ziffer 5.1 hinsichtlich Zusammensetzung und Herstellung beschriebenen Tablette B, die anschließend noch lackiert worden ist mit folgender Zusammensetzung des Lacks (in mg/Tablette):

- | | | |
|----|------------------------------------|----------|
| 10 | Hydroxypropylmethylcellulose 15 cp | 1.5 mg |
| | Polyethylenglykol 3.350 | 0.5 mg |
| | Titandioxid | 0.485 mg |
| | Eisenoxid rot | 0.015 mg |

Beispielformulierung 1:

- 15 Wirkstoffschmelze in PEG 6000 enthaltend Wirkstoff (I) in thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation:

Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	200 g
Polyethylenglykol 6000	<u>1.800 g</u>
	2.000 g

- 20 Herstellung:

Polyethylenglykol wird in einem heizbaren Reaktionsgefäß (mit Rührer und Temperaturfühler) geschmolzen. Nach Erreichen einer Temperatur von ca. 210°C wird der mikronisierte Wirkstoff (I) zugegeben und weiter geheizt. Nach Erreichen einer Temperatur von 220-230°C wird die klare

Schmelze in Bleche abgelassen und diese mit Hilfe von Trockeneis gekühlt. Nach Raspeln erfolgt die Zerkleinerung in einer Prallmühle, so dass ein pulverförmiges Produkt entsteht.

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 1 (Wirkstoffdosis 20 mg):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	48	71	82	87

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

- 5 Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 1 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 2:

Schmelzextrudat mit Hydroxypropylcellulose enthaltend amorphen Wirkstoff (I):

10	Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	450 g
	Hydroxypropylcellulose (Typ HPC-M, Nisso)	3900 g
	Xylitol	<u>900 g</u>
		5250 g

Herstellung:

- 15 Mikronisierter Wirkstoff (I), Hydroxypropylcellulose und Xylitol werden gemischt und in einem Doppelschneckenextruder (Leistritz Micro 18 PH) mit einer Austrittsdüse von 2 mm Durchmesser verarbeitet. Die Mischung wird mit einem Durchsatz von ca. 1 kg/h und folgenden Temperaturen der Heizzonen extrudiert: 20 °C (Zone 1), 100 °C (Zone 2), 174 °C (Zone 3) und 194 °C (Zonen 4-8 sowie Düsenaustritt). Der erhaltene Extrudatstrang wird in etwa 1 mm große Stücke geschnitten
- 20 und anschließend in einer Prallmühle gemahlen.

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 2 (Wirkstoffdosis 20 mg; Siebfraktion < 315 µm):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	36	66	85	90

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 2 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.1 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 3:

- 5 Schmelzextrudat mit Polyvinylpyrrolidon enthaltend amorphen Wirkstoff (I):

Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	220 g
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 25, BASF)	1985 g
Xylitol	<u>245 g</u>
	2450 g

- 10 Herstellung:

Mikronisierter Wirkstoff (I), Polyvinylpyrrolidon und Xylitol werden gemischt und in einem Doppelschneckenextruder (Leistritz Micro 18 PH) mit einer Austrittsdüse von 2 mm Durchmesser verarbeitet. Die Mischung wird mit einem Durchsatz von ca. 1 kg/h und folgenden Temperaturen der Heizzonen extrudiert: 20°C (Zone 1), 100°C (Zone 2), 180°C (Zone 3) und 200°C (Zonen 4-8
15 sowie Düsenaustritt). Der erhaltene Extrudatstrang wird in etwa 1 mm große Stücke geschnitten und anschließend in einer Prallmühle gemahlen.

In vitro Freisetzung der Beispielformulierung 3 (Wirkstoffdosis 20 mg; Siebfraktion < 315 µm):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	66	93	97	97

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 3 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I)
20 (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.4 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 4:

Tabletten enthaltend Wirkstoff (I) in metastabiler Kristallmodifikation in Form einer PEG-Schmelze

- 25 Zusammensetzung für 10 mg Wirkstoff (I) enthaltende Tabletten (mg/Tablette):

	Wirkstoff (I)-PEG 6000-Schmelze (s. Beispiel 1)	100 mg *
	Mikrokristalline Cellulose	270 mg
	Mannitol (Pearlitol SD 200, Roquette)	200 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol, FMC)	20 mg
5	Hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200, Degussa)	4 mg
	Magnesiumstearat	<u>6 mg</u>
		600 mg

(* Menge wird entsprechend des aktuellen Wirkstoffgehaltes angepasst; Ausgleichsstoff ist mikrokristalline Cellulose)

10 Herstellung:

Eine Wirkstoff (I)-PEG-Schmelze wird wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt. Nach Siebung (0.63 mm) werden die weiteren Hilfsstoffe (siehe obige Tabelle) zugemischt und diese Mischung auf einer Tablettenpresse zu Tabletten im Oblongformat 17 x 7 mm mit einer Biegefestigkeit von ca. 40 N verpresst.

15 In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 4 (Wirkstoffdosis 20 mg; 2 Tabletten/Vessel):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	65	78	88	93

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 4 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.1 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 5:

Tabletten enthaltend amorphen Wirkstoff (I) in Form eines HPC-Schmelzextrudates

Zusammensetzung für 10 mg Wirkstoff (I) enthaltende Tabletten (mg/Tablette):

	Wirkstoff (I)-HPC-Extrudat (s. Beispiel 2)	117 mg *
	Mikrokristalline Cellulose	253 mg
	Milchzucker (Tablettose, Meggle)	200 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol, FMC)	20 mg
5	Hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200, Degussa)	4 mg
	Magnesiumstearat	<u>6 mg</u>
		600 mg

(* Menge wird entsprechend des aktuellen Wirkstoffgehaltes angepasst; Ausgleichsstoff ist mikrokristalline Cellulose)

10 Herstellung:

Ein Wirkstoff (I)-HPC-Schmelzextrudat wird wie in Beispiel 2 beschrieben hergestellt Nach Siebung (0.4 mm) werden die weiteren Hilfsstoffe (siehe obige Tabelle) zugemischt und diese Mischung auf einer Tablettenpresse zu Tabletten im Oblongformat 17 x 7 mm mit einer Biegefestigkeit von ca. 40 N verpresst.

15 In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 5 (Wirkstoffdosis 20 mg; 2 Tabletten/Vessel):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	100	101	101	101

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 5 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.5 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 6:

Nach der Lösemethode hergestelltes Granulat mit Polyvinylpyrrolidon enthaltend Wirkstoff (I) in amorpher Form:

	Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	4.0 g
25	Polyvinylpyrrolidon 25	28.0 g
	Eisessig (Essigsäure rein)	<u>140.0 g</u>
		172.0 g

Herstellung:

In einem Rotationsverdampfer wird Wirkstoff (I) in Eisessig bei einer Temperatur von ca. 90 – 100°C gelöst und das Lösemittel anschließend unter Vakuum abdestilliert. Die verbleibende Masse wird grob zerkleinert und in einen Vakuumtrockenschrank überführt. Im Vakuum erfolgt die Trocknung für ca. 48 Stunden bei einer Temperatur von 100 – 120 °C. Das Granulat wird gemörsert und gesiebt (< 1 mm).

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 6 (Wirkstoffdosis 20 mg):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	79	82	83	83

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 6 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2 höhere Löslichkeit feststellbar.

Bioverfügbarkeit**1) Vergleichsstudie in Ratten (3 mg/kg)**

Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden männlichen Wistar-Ratten jeweils 3 mg/kg Wirkstoff (I) appliziert:

- a) in Form der Beispielformulierung 1 (suspendiert in Wasser)
- b) in Form der Beispielformulierung 2 (suspendiert in Wasser)
- c) in Form der Beispielformulierung 3 (suspendiert in Wasser)
- d) in Form des mikronisierten kristallinen Wirkstoffes in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I (suspendiert in 0.5%iger wässriger Methylhydroxyethylcellulose (Handelsname: Tylose MH 300))

In der folgenden Tabelle sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter aufgelistet (geometrische Mittelwerte):

	AUC (0-24) [mg·h/L]	AUC (0-24) _{norm} [kg·h/L]	C _{max} [mg/L]	C _{max, norm} [kg/L]
Beispielformulierung 1	2.45	0.818	0.721	0.240
Beispielformulierung 2	2.70	0.900	0.996	0.332
Beispielformulierung 3	2.79	0.931	0.961	0.320
Kristalliner, mikronisierter Wirkstoff	0.762	0.254	0.222	0.074

Ergebnis:

Beispielformulierung 1 enthaltend Wirkstoff (I) in thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation und Beispielformulierungen 2 und 3 enthaltend Wirkstoff (I) in amorpher Form weisen im Vergleich zur Applikation des kristallinen mikronisierten Wirkstoffes in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I eine deutlich verbesserte Bioverfügbarkeit auf (Faktor 3.2 für Beispielformulierung 1; Faktor 3.5 für Beispielformulierung 2 und Faktor 3.7 für Beispielformulierung 3).

2) Vergleichstudie in Hunden (150 mg/kg)

Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden 4 Beagle-Hunden jeweils 150 mg/kg Wirkstoff (I) cross-over appliziert:

- e) in Form der Beispielformulierung 1 (suspendiert in Wasser)
- f) in Form des mikronisierten kristallinen Wirkstoffes in der Kristallmodifikation I (suspendiert in wässriger Methylhydroxyethylcellulose (0.5 %) (Handelsname: Tylose MH 300) unter Zusatz von 2% Solutol HS 15)

In der folgenden Tabelle sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter aufgelistet (geometrische Mittelwerte):

	AUC (0-24) [mg·h/L]	AUC (0-24) _{norm} [kg·h/L]	C _{max} [mg/L]	C _{max, norm} [kg/L]
Beispielformulierung 1	44.5	0.297	7.54	0.050
Kristalliner, mikronisierter Wirkstoff	12.2	0.081	2.22	0.015

Ergebnis:

Beispielformulierung 1 enthaltend Wirkstoff (I) in thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation weist im Vergleich zur Applikation des kristallinen mikronisierten Wirkstoffes in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I eine deutlich verbesserte Bioverfügbarkeit auf (Faktor 3.6).

3) Vergleichstudie in Hunden (20 mg pro Hund entsprechend ca. 2 mg/kg)

Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden 4 weiblichen Beagle-Hunden jeweils 20 mg (also ca. 2 mg/kg) Wirkstoff (I) in Form folgender Tablettenformulierungen cross-over appliziert:

- a) in Form der Vergleichsformulierung 1.2 (Applikation von jeweils 2 Tabletten/Hund)
- b) in Form der Beispielformulierung 4 (Applikation von jeweils 2 Tabletten/Hund)

In der folgenden Tabelle sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter aufgelistet (geometrische Mittelwerte):

	AUC (0-24) [mg·h/L]	AUC (0-24) _{norm} [kg·h/L]	C _{max} [mg/L]	C _{max, norm} [kg/L]
Vergleichsformulierung 1.2	1.84	0.938	0.447	0.228
Beispielformulierung 4	2.71	1.39	0.665	0.341

Ergebnis:

Beispielformulierung 4 enthaltend Wirkstoff (I) in thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation weist im Vergleich zur Vergleichsformulierung 1.2 (Tablette enthaltend kristallinen

mikronisierten Wirkstoff (I) in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I) eine verbesserte Bioverfügbarkeit auf (Faktor ca. 1.5).

Patentansprüche

1. Feste, oral applizierbare, 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) enthaltende pharmazeutische Darreichungsform mit schneller Freisetzung, dadurch gekennzeichnet, dass
 - 5 (a) sie Wirkstoff (I) in amorpher Form oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthält und
 - (b) 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von weniger als 2 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) freigesetzt werden.
- 10 2. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von maximal 1 Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) freigesetzt werden.
- 15 3. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese Darreichungsform in in vitro Freisetzungsversuchen unter non-sink-Bedingungen im Vergleich zu mikronisiertem Wirkstoff (I) in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I Übersättigungsverhalten zeigt.
- 20 4. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass diese Darreichungsform in in vitro Freisetzungsversuchen gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) unter non-sink-Bedingungen in 900 mL Acetatpuffer bei pH 4.5 ohne Tensidzusatz bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers von 75 UpM in einem Zeitraum von einer Stunde bei einer zu prüfenden Gesamtwirkstoffmenge von 20 mg Wirkstoff (I) mindestens eine um den Faktor 1.5 höhere Menge an Wirkstoff (I) freisetzt als 20 mg mikronisierter Wirkstoff (I) in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I.
- 25 5. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) über eine Lösemethode amorphisiert oder in eine thermodynamisch metastabile Kristallmodifikation überführt wird.
- 30 6. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass Essigsäure als Lösemittel eingesetzt wird, und ein oder mehrere geeignete Hilfsstoffe, vorzugsweise Polyvinylpyrrolidon, zugesetzt werden und der Wirkstoff (I) in der nach der Lösemethode vorliegenden Mischung in einer Konzentration von 0.1 bis 30 % vorliegt.

7. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Granulat gemäß Anspruch 5.
8. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 7 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
- 5 9. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform gemäß Anspruch 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass mit Hilfe der Lösemethode eine den Wirkstoff (I) enthaltende Mischung hergestellt wird, welche gemahlen, mit weiteren pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen gemischt wird und anschließend als Sachet oder Kapsel abgefüllt wird oder nach Mischung mit Tablettierhilfsstoffen, vorzugsweise mittels Direkt-
10 tablettierung, zu Tabletten verpresst wird, die abschließend lackiert werden können.
10. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) über ein Schmelzverfahren amorphisiert oder in eine thermodynamisch metastabile Kristallmodifikation überführt wird.
11. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass ein
15 oder mehrere geeignete Hilfsstoffe, vorzugsweise ein Polyethylenglykol, bei dem Schmelzverfahren eingesetzt werden und der Wirkstoff (I) in der nach dem Schmelzvorgang vorliegenden Mischung in einer Konzentration von 0.1 bis 30 % vorliegt.
12. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend ein den Wirkstoff (I) enthaltende Wirkstoffschmelze gemäß Anspruch 10.
- 20 13. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 12 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
14. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform gemäß Anspruch 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass mit Hilfe des Schmelzverfahrens eine den Wirkstoff (I) enthaltende Mischung hergestellt wird, welche gemahlen, mit weiteren pharmazeutisch
25 geeigneten Hilfsstoffen gemischt wird und anschließend als Sachet oder Kapsel abgefüllt wird oder nach Mischung mit Tablettierhilfsstoffen, vorzugsweise mittels Direkttablettierung, zu Tabletten verpresst wird, die abschließend lackiert werden können.
15. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) über Schmelzextrusion amorphisiert oder in eine thermodynamisch
30 metastabile Kristallmodifikation überführt wird.

16. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass als Polymer bei der Schmelzextrusion Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP) eingesetzt wird, der Polymer-Anteil im Schmelzextrudat mindestens 40 % beträgt und der Wirkstoff (I) im Schmelzextrudat in einer Konzentration von 0.1 bis 20 % vorliegt.
17. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein pharmazeutisch geeigneter Stoff in einer Konzentration von 0.2 bis 40 % als Weichmacher für das Polymer und/oder zur Erniedrigung der Schmelztemperatur des Wirkstoffes (I) zugesetzt wird.
18. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutisch geeignete Zusatzstoff ein Zuckeralkohol ist.
19. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Schmelzextrudat gemäß Anspruch 15.
20. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 19 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
21. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform gemäß Anspruch 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass mit Hilfe der Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Extrudat hergestellt wird, welches gemahlen, mit weiteren pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen gemischt wird und anschließend als Sachet oder Kapsel abgefüllt wird oder nach Mischung mit Tablettierhilfsstoffen, vorzugsweise mittels Direkttablettierung, zu Tabletten verpresst wird, die abschließend lackiert werden können.
22. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, 10 bis 12 und 15 bis 19.
23. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass der Durchmesser der Partikel 0.5 bis 3.0 mm beträgt.
24. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 22 oder 23.
25. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 24 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.

26. Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären pharmazeutischen Darreichungsform, wie in einem der Ansprüche 22 bis 25 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass durch Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) enthaltender Extrudatstrang hergestellt wird, der geschnitten wird.
- 5 27. Verfahren gemäß Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass die nach Schneiden des Extrudatstranges erhaltenen Formkörper ausgerundet werden.
28. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, dass die erhaltenen Formkörper lackiert werden.
29. Arzneimittel, enthaltend eine feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsform mit einer schnellen, wie in Anspruch 1 definierten Freisetzung des Wirkstoffes (I).
- 10
30. Verwendung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltenden pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung, wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
31. Verwendung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltenden pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Freisetzung, wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
- 15
32. Verwendung nach Anspruch 30 oder 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
- 20
33. Verwendung nach Anspruch 32 zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Myocardinfarkt, Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen.
- 25
34. Verwendung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform, wie in Anspruch 1 definiert.
35. Verfahren zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff
- 30

(I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstoff-freisetzung, wie in Anspruch 1 definiert.